FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 — THÈSE — Nº 91

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles-Louis-Joseph RALINORO

Né le 23 mars 1919, à Tananarive (Madagascar)

Présentée et soutenue publiquement le 27 février 1946

LA PÉNICILLINE EN OPHTALMOLOGIE

SON EMPLOI DANS LE TRAITEMENT DE L'OPHTALMIE DU NOUVEAU-NÉ

Président : HENRI BÉNARD, *Professeur.*

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1946

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550021_0030

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **RALINORO.**

Prénoms : **Charles-Louis-Joseph.**

Date de la soutenance : 27 février 1946.

Numéro d'ordre : .....

1

RALINORO (Charles-Louis-Joseph). — La Pénicilline en ophtalmologie. Son emploi dans le traitement de l'ophtalmie du nouveau-né. — *Paris*, Maloine, édit., 1946, in-8°, 36 p.

(*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris*, *1946*, N°.....).

2

RALINORO (Charles-Louis-Joseph). — La Pénicilline en ophtalmologie. Son emploi dans le traitement de l'ophtalmie du nouveau-né. — *Paris*, Maloine, édit., 1946, in-8°, 36 p.

(*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris*, *1946*, N°.....).

3

RALINORO (Charles-Louis-Joseph). — La Pénicilline en ophtalmologie. Son emploi dans le traitement de l'ophtalmie du nouveau-né. — *Paris*, Maloine, édit., 1946, in-8°, 36 p.

(*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris*, *1946*, N°.....).

4

RALINORO (Charles-Louis-Joseph). — La Pénicilline en ophtalmologie. Son emploi dans le traitement de l'ophtalmie du nouveau-né. — *Paris*, Maloine, édit., 1946, in-8°, 36 p.

(*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris*, *1946*, N°.....).

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 — THÈSE — N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles-Louis-Joseph RALINORO

Né le 23 mars 1919, à Tananarive (Madagascar)

Présentée et soutenue publiquement le 27 février 1946

LA PÉNICILLINE EN OPHTALMOLOGIE

SON EMPLOI DANS LE TRAITEMENT DE L'OPHTALMIE DU NOUVEAU-NÉ

Président : HENRI BÉNARD, *Professeur.*

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1946

DOYENS HONORAIRES

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy et Tiffeneau

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Cunéo, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon et Tiffeneau.

DOYEN..... **BAUDOUIN**

ASSESSEUR..... **Léon BINET**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	ABRAMI. FIESSINGER. HARVIER. P.-VALLERY-RADOT.
Clinique médicale propédeutique	VILLARET.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.)
Cliniques obstétricales	LANTUÉJOUL. LÉVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER
Clinique urologique	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Histologie	CHAMPY.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine légale	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée	BÉNARD (Henri).
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	AUBERTIN

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), GIROUD (Histologie), JAYLE M. (Chimie médicale), LAROCHE G. (Médecine générale), OLIVIER (Anatomie), VERNE (Histologie).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER.
	N...
Anatomie pathologique	DELARUE.
	Mlle GAUTHIER-VILLARS
Bactériologie	BONNET.
Chimie médicale	N...
Chirurgie générale	AMELINE
	FÈVRE.
	FUNCK-BRENTANO
	MÉNÉGAUX.
	PATEL.
	SICARD.
	N...
	N...
	N...
Histologie	BULLIARD.
Hydrologie	N...
Hygiène	N...
Médecine générale	BARIÉTY.
	BERNARD (Ét.).
	BOULIN.
	BROUET.
	CACHERA.
	COSTE.
	DELAY.
	GARCIN.
	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	LELONG.
	LENÈGRE.
	MARCHAL.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	SOULIÉ.
Médecine légale	DESOILLE.
Obstétrique	DIGONNET.
	LACOMME.
	SUREAU.
	N...
Ophtalmologie	RENARD.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Parasitologie	LAVIER.
Parasitologie coloniale	N...
Pathologie expériment.	LEMAIRE.
Pharmacologie	Mlle J. LÉVY
	N...
Physiologie	RICHET
	N...
Physiologie médicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	TURPIN.
Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (Chirurgie générale), HUGUENIN (Anatomie pathologique), LORIER (Obstétrique), PIÉDELIÈVRE (Médecine légale), VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale...	GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.
Clinique obstétricale...	ECALLE.
Clinique médicale....	ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHE Guy. MOREAU.
Clinique urologique..	FEY.

V. — CHARGES DE COURS

	MM.
Puériculture.....	N...
Radiologie.....	LEDOUX-LEBARD
Stomatologie.....	DECHAUME

	MM.
Secrétaire de la Faculte.....	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint.....	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef.....	A. HAHN.
Bibliothécaires.....	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI BÉNARD

Professeur de la Chaire de Pathologie expérimentale
Médecin-Chef de l'Hôpital de l'Hôtel-Dieu
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre thèse.
Hommage respectueux.

A MON TUTEUR

MONSIEUR LE DOCTEUR FONTOYNONT

Membre de l'Académie de Médecine
Membre de la Société de Chirurgie

A MA FAMILLE, MA MARRAINE

LA PÉNICILLINE EN OPHTALMOLOGIE

SON EMPLOI DANS LE TRAITEMENT DE L'OPHTALMIE DU NOUVEAU-NÉ

I

INTRODUCTION

Depuis quelques années le monde médical suit avec un intérêt passionné les travaux consécutifs à la découverte de la *Pénicilline* par Fleming. Quoique celle-ci soit déjà relativement ancienne — elle date en effet de 1929 —, ses applications thérapeutiques ne se multiplièrent vraiment que depuis ces 4 ou 5 dernières années. C'est que la découverte en 1935, des *Sulfamides* devait absorber pendant quelque temps l'attention des chercheurs.

L'insuffisance relative des résultats thérapeutiques que l'on espérait plus importants avec ces substances, donna au début de la guerre une impulsion nouvelle et définitive aux recherches sur la *Pénicilline*. Les résultats déjà obtenus ne font que les multiplier encore.

En France, l'isolement forcé de l'Occupation fit que l'on n'eut que des échos très vagues de ces importants travaux. La Libération lança comme une bombe le nom de *Pénicilline*. Ce fut une véritable Pénicillomanie : d'un emploi courant déjà chez nos Alliés — les Américains en particulier — cette substance, dont nous ignorions tout, jouit rapidement de la réputation d'un agent dont la vertu thérapeutique souveraine en Pathologie infectueuse n'avait d'égale que le prix fabuleux.

De nombreuses conférences vinrent vite mettre une note plus réaliste sur ce tableau trop... optimiste et imprécis. Rapidement en furent connues les indications générales, qui, si elles restreignirent le domaine que la rumeur publique voulait bien lui donner, n'en laissèrent pas moins un champ d'expé-

rience encore fort vaste. Et il paraît de plus en plus certain que la *Pénicilline* est l'acquisition la plus remarquable de la Thérapeutique moderne.

Son efficacité certaine dans le traitement des infections graves a naturellement incité à l'utiliser dans les différentes spécialités. L'ophtalmologie a déjà eu de nombreux essais. Ceux-ci eurent lieu presque tous dans les pays anglo-saxons. Le retard évident de la France dans ce domaine, qu'accentue encore la difficulté de produire la Pénicilline, fait que ces travaux sont encore peu connus dans notre pays.

Ayant eu la curiosité de consulter à ce sujet la littérature anglo-saxonne récente, nous avons pensé qu'il ne serait pas sans intérêt d'essayer de « faire le point » sur l'état actuel de la question. Sans parler du spécialiste, le médecin praticien a assez souvent l'occasion de rencontrer et de soigner les affections oculaires pour que ce travail ne lui soit pas indifférent.

De plus, la rareté du produit suffirait à elle seule pour justifier le désir du médecin de ne s'en servir qu'à bon escient. Cela peut lui éviter les errements, cause de grosses déceptions parfois, et empêcher le gaspillage d'un produit trop rare malheureusement au gré de tous.

D'autre part, si la « Pénicillo-résistance » consécutive à l'emploi trop timide de la substance peut exister comme ce fut le cas pour l'expérience des Sulfamides, on peut et on doit éviter cet écueil par un emploi rationnel de doses dûment établies par l'expérimentation. Celle-ci est trop peu importante encore pour que nous puissions tirer dans ce court exposé des conclusions utiles à ce sujet. Mais la généralisation rapide de l'emploi de la substance doit aboutir à préciser ce chapitre important qui s'ouvre à peine encore.

Enfin l'on sait que les barrières qui limitent les milieux de l'œil, comme celles de l'axe cérébro-spinal, réagissent différemment de celles des autres milieux de l'organisme vis-à-vis de la pénétration d'une substance étrangère — (les médicaments en particulier) — véhiculée par le sang. Nous verrons que les travaux effectués apportent sur ce sujet des précisions remarquables qui ont un retentissement important sur l'emploi thérapeutique du médicament.

Au cours de cet exposé, après une vue rapide de l'ensemble des travaux effectués dans le domaine de l'Ophtalmologie,

nous détaillerons plus particulièrement ceux qui eurent pour but de préciser la pénétration de la Pénicilline dans les divers milieux de l'œil suivant les diverses voies d'introduction actuellement employées.

Une étude pharmacodynamique appliquée à l'organe de la vision précédera l'exposé de quelques observations cliniques, toutes d'origine anglo-saxonne. Enfin, nous essayerons d'en tirer quelques conclusions qui paraissent d'ores et déjà solidement établies malgré la faible importance des études entreprises dans ce domaine à ce jour.

II

LES TRAVAUX EFFECTUÉS

Etant donné que l'activité chimiothérapique d'une substance dépend en grande partie de sa diffusion et de sa concentration au niveau du foyer d'infection, le premier soin des chercheurs fut de déterminer les diverses valeurs de celles-ci au niveau des différents tissus et humeurs de l'organisme. Peu de travaux pourtant ont encore été publiés à ce sujet.

En 1941, Florey et ses collaborateurs étudièrent l'absorption et l'élimination sanguines et urinaires de la Pénicilline, ainsi que sa concentration dans quelques liquides de l'organisme : s'ils retrouvèrent le bactériostatique dans le sang, la bile et la salive, ils constatèrent son absence dans le suc pancréatique et les larmes du chat injecté par voie veineuse.

En 1943, Rammelkamp et Keefer firent porter leurs recherches sur l'absorption et l'excrétion de la substance après administration intra veineuse, intra musculaire et sous-cutanée. Ils trouvèrent que la pénicilline ne pénétrait pas en grande quantité dans les globules rouges, la concentration étant à ce niveau 10 fois plus faible que celle du plasma. Déjà, ils constatèrent ce fait intéressant : la pénicilline ne *parvient pas* dans le liquide céphalo-rachidien, la salive et les *larmes*.

Les premiers travaux, on le voit, n'apportaient pas beaucoup de précision sur les milieux de l'œil. C'est pour combler cette lacune que quelques chercheurs firent un travail plus spécialisé.

En janvier 1944, Von Sallmann et Meyer, étudiant la pénétration du médicament après administration générale et *locale*, retrouvèrent une certaine quantité du produit dans l'humeur aqueuse, quantité particulièrement élevée après ionisation.

Enfin, en juillet 1944, Struble et Belows entreprirent de

rechercher comment la pénicilline atteignait la région oculaire et à quelles concentrations on la retrouvait dans les tissus et liquides de l'œil.

Ces diverses recherches furent suivies de plusieurs essais.

1° Des *essais expérimentaux* établirent vite l'activité de la pénicilline utilisée précocement dans les infections expérimentales de la cornée par le staphylocoque doré. Robson et Scott qui publièrent les premiers travaux à ce sujet, en 1943, pensèrent que des essais cliniques pouvaient être tentés en utilisant la pénicilline en application locale. En octobre 1943, Von Sallmann constata le traitement efficace par la substance des infections expérimentâles oculaires à pneumocoques. Il publia en janvier 1944, une autre série de travaux confirmant l'heureuse action du produit dans les infections à staphylocoque doré, et son action nulle vis-à-vis des infections à Clostridim Welchi;

2° Plusieurs *essais cliniques* entrepris depuis (aux Etats-Unis dans la grande majorité des cas) enregistrèrent des effets encourageants dans le traitement par la Pénicilline de la thrombose des sinus, des ulcères de la cornée, de la conjonctivite, de la cellulite faciale et orbitaire, et de l'ophtalmie gonococcique aiguë.

Vis-à-vis des germes les indications dans l'ensemble restent celles que les essais thérapeutiques nombreux dans les autres domaines semblent avoir solidement établies. La Pénicilline a paru très efficace dans les infections dues au staphylocoque doré, au pneumocoque, au streptocoque hémolytique, au gonocoque et au méningocoque. A l'exception de ces derniers micro-organismes, elle est relativement peu active vis-à-vis des germes Gram-négatifs.

III

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Il nous paraît intéressant de faire tout d'abord une incursion rapide dans le domaine de ce qui a été établi pour l'organisme dans son ensemble sur la concentration de la pénicilline dans les différents tissus et organes. Cela nous fournira un utile moyen de comparaison dans l'étude détaillée qui concerne plus spécialement l'œil.

A. — Concentration de la pénicilline dans les différents tissus et liquides de l'organisme.

Struble et Bellows ont déterminé la teneur du produit dans les différents tissus et humeurs organiques du chien à la suite d'une injection intra veineuse de 12.800 Unités de Pénicilline.

Chaque examen comporta trois dosages faits à 1 heure d'intervalle à partir de la première heure qui suivit l'injection. Les résultats sont exposés dans le tableau suivant :

	1er dosage	2e dosage	3e dosage
Rein	17,38 U	traces	traces
Intestin grêle	9,68 U	»	0
Poumon	8,91 U	»	0
Muqueuse buccale	8,39 U	»	traces
Bile	6,65 U		4,99 U
Peau	6,06 U	»	traces
Foie	4,77 U	traces	»
Surrénales	2,72 U	0	0
Pancréas	2,69 U	traces	traces
Cœur	2,41 U	»	»
Rate	1,89 U	»	»
Nerf Cerveau Dure-mère Moelle osseuse	néant		

La haute teneur du rein en produit s'explique facilement par le fait qu'il est éliminé presque en totalité au niveau de cet organe.

L'intestin grêle, le poumon, la muqueuse buccale, la peau, la bile et le foie sont relativement riches en produit alors que les surrénales, le pancréas, le cœur et la rate le sont moins.

Mais l'intérêt le plus grand de ces examens fut de montrer que par la voie sanguine :

1° La pénicilline pénétrait mal ou même ne pénétrait pas du tout au niveau de certains organes et en particulier, l'axe cérébro-spinal ;

2° La concentration atteint son maximum en une heure pour disparaître totalement ou ne laisser que des traces en 2 ou 3 heures.

Cela explique que les doses usuelles de pénicilline employées par la voie sanguine dans les méningites se soient montrées peu efficaces dans le traitement et qu'il ait fallu y associer l'injection locale pour obtenir une concentration curative suffisante au niveau du liquide céphalo-rachidien.

Mais surtout de là découle la nécessité d'administrer le produit soit par le goutte-à-goutte intraveineux prolongé, soit par des injections intramusculaires renouvelées fréquemment pour obtenir une concentration moyenne efficace prolongée.

Enfin, notons le comportement singulier de la bile, qui contient encore 4,99 U de pénicilline au bout de 3 heures alors que le foie n'en contient plus que des traces, ce qui paraît devoir s'expliquer par la stagnation plus ou moins prolongée du liquide dans la vésicule.

B. — **Concentration dans l'œil de la pénicilline administrée à dose unique.**

Toujours dans les mêmes conditions (12.800 U par kilo de poids d'une solution très concentrée à 20.000 U par cm^3) les mêmes auteurs ont poursuivi des recherches plus particulières sur l'œil. Sur des chiens, sous anesthésie générale, ils ont prélevé à intervalles réguliers du sang, puis les globes oculaires, enfin des fragments de tissus. Poussant la différenciation encore plus loin, ils ont étudié séparément les différentes parties de l'œil : l'humeur vitrée fut aspirée, le cristallin, la

cornée, la sclérotique et la couche chorio-rétinienne furent détachés.

Technique. — Pour obtenir des conditions de dosage identiques, voici la technique qu'ils appliquèrent à chaque partie étudiée.

Chaque tissu était placé dans un mortier et écrasé avec du sable mélangé à une très petite quantité de sérum physiologique. Le tissu pouvait être employé immédiatement ou conservé quelque temps en glacière sans que le résultat en fût modifié. Un volume constant de 15 cm^3 du mélange était prélevé, passé à la centrifugeuse pendant 5 à 10 minutes. Le liquide surnageant et les lavages ramenés à un volume fixe permettait de prélever des portions égales de la préparation pour les divers tissus sur lesquels on faisait le dosage.

Dosage. — Celui-ci se faisait suivant la méthode de Florey qui présente, selon son auteur, une erreur de ± 25 %. Aucune autre méthode ne paraît d'ailleurs plus précise.

Résultats. — Ils sont exposés dans le tableau suivant (les chiffres expriment la concentration par gramme de tissu humide ou de liquide).

	Après 15 minutes	Fin de la 1re heure	Fin de la 3e heure
Muscles oculaires ..	15 U	6 U	traces
Larmes	3,19 U	traces	traces
Couche chorio-rétinienne	2,05 U	1,39 U	traces
Humeur aqueuse ...	moins de 0,2 U		
Cornée			
Cristallin	0	0	0

Ces chiffres permettent déjà de tirer des conclusions différentes de celles des travaux précédents :

1° Il semble que la pénétration de la pénicilline au niveau de l'œil soit très difficile par un apport sanguin de la substance. Ce comportement est semblable à celui du système nerveux central et nous avons signalé dès le début cette ressemblance.

En effet, à part les formations para-oculaires (muscles,

larmes), les taux sont faibles ou même égal à 0 pour le cristallin.

Signalons en passant que contrairement aux résultats de ces auteurs qui retrouvent de la pénicilline dans les larmes, Rammelkamp et Keefer n'en ont pas retrouvé chez l'homme ;

2° La pénétration semble plus rapide que pour le reste de l'organisme : la dose maxima est atteinte en 15 minutes pour diminuer progressivement dans les heures qui suivent et tomber à 0 en 3 heures. Il ne semble pas que cette constatation ait reçu une application dans la technique des injections.

C. — Pénétration dans l'œil de doses cliniques administrées par voie parentérale.

Dans une seconde série d'expériences, au lieu d'administrer des doses massives, les mêmes auteurs donnèrent des quantités se rapprochant de celles utilisées en clinique humaine, soit 1500 U par kilo de poids du corps.

La voie d'administration a été le goutte-à-goutte intraveineux prolongé 5 à 6 heures, ou la dose fractionnée en 3 injections intramusculaires à 2 heures d'intervalle.

Résultats. — Les dosages dans le sang, renouvelés toutes les heures, se sont toujours montrés négatifs, de même que ceux des liquides et tissus oculaires sauf dans 2 cas où l'on a décelé des traces de pénicilline :

— une première fois, il s'agissait d'un tissu conjonctival examiné après une injection intraveineuse continue,

— dans le second cas, il s'agissait d'humeur aqueuse aspirée immédiatement après la 3e injection chez le chien.

Il semble donc en résulter que cette technique serait absolument inefficace, tout au moins chez le chien.

D. — Concentrations dans l'œil après administration locale.

Devant ces résultats qui paraissaient peu favorables à l'administration de la pénicilline par la voie générale, il vint tout naturellement à l'idée des auteurs de rechercher si l'ap-

plication locale ne serait pas plus efficace. De plus, en cas de résultat favorable, il était évident que se trouvait réalisé alors une méthode à la fois plus rapide et plus économique. Ce fut le départ d'une série de recherches.

Tolérance.

Tout d'abord des auteurs américains étudièrent la tolérance des tissus oculaires vis-à-vis de l'administration locale du produit. Il était nécessaire de franchir cette étape préliminaire avant de commencer les études proprement dites. On fit des expériences sur l'animal et sur l'homme.

1° *Sur l'animal.* — Elles furent réalisées sur le lapin. Après une application oculaire préalable de solution méthylcocaïnée à 5 % on fit des injections sous-conjonctivales de pénicilline à des taux divers : 500, 1.000, 2.500 et 5.000 U furent dissoutes dans 0,25 cm^3 de solution isotonique chlorurée. Il apparut que la dose de 5.000 U provoquait une réaction d'irritation intense, d'ailleurs très atténuée au bout de 24 heures.

La dose de 2.500 U paraît être la dose maxima tolérée par l'œil en injection sous-conjonctivale.

La dose de contact est bien plus considérable : en effet, le contact constant d'une solution chlorurée atteignant une concentration de 20.000 U par centimètre cube ne provoqua aucune altération de l'œil.

2° *Chez l'homme.* — L'instillation de solutions contenant 10.000 U par centimètre cube ne provoqua qu'une irritation très légère. L'examen à la lampe à fente et à la fluorescéine ne révéla aucune altération de l'épithélium cornéen.

Ces notions bien établies, voyons successivement les deux modes d'administration locale utilisés en ophtalmologie, c'est-à-dire, l'injection sous-conjonctivale, puis l'instillation dans le sac conjonctival.

a) Injection sous-conjonctivale.

Après l'injection, le globe oculaire fut énucléé à des intervalles variant de 30 minutes à 3 heures, les tissus et liquides étaient ensuite titrés en pénicilline. Voici quelques chiffres

trouvés dont la comparaison avec ceux consécutifs à l'administration générale est fort édifiante :

	Administration locale	Administration générale
Conjonctive	106 U à 449 U	
Cornée	28 U	moins de 0,2
Iris et corps ciliaire	10,8 U à 26,3 U	2,05 U
Humeur aqueuse.....	1,95 U	moins de 0,2

Il apparaît donc clairement que les concentrations atteintes par administration locale dépassent de plusieurs fois celles que l'on trouve par administration générale, bien que les quantités de pénicilline administrées soient beaucoup plus faibles. C'est ainsi que l'on a pu vérifier que la quantité de substance contenue dans le vitré était quatre fois supérieure environ à celle que l'on y trouve après injection intraveineuse ou intramusculaire.

On remarque d'autre part que la concentration semble diminuer au fur et à mesure que l'on s'éloigne en arrière du foyer d'injection. Nous voyons en effet, les chiffres baisser de la conjonctive à l'humeur aqueuse. S'agit-il d'une simple coïncidence et faut-il considérer seulement ces chiffres comme la traduction pour chaque formation oculaire de coefficients d'absorption différents qui seraient trouvés par hasard dans cet ordre décroissant ? Ou, faut-il au contraire tenir compte de la présence du foyer d'injection en contact direct de la cornée imbibant d'autant plus les membranes qu'elles en sont plus proches ? Il semble que cette 2e hypothèse soit vérifiée par les dosages précisant la concentration des parties antérieures de l'œil et de ses parties postérieures. Ils ont montré qu'en avant les chiffres atteignent 106 à 191 U par gramme de tissu alors qu'en arrière, ils ne sont que de 93 à 95 U par gramme Malheureusement de tels dosages n'ont pas été effectués dans l'injection intraveineuse, ce qui aurait éliminé la possibilité, bien improbable il est vrai, d'une propriété spéciale aux membranes de l'œil qui leur permettrait peut-être d'absorber davantage dans leur partie antérieure que postérieure.

Quoi qu'il en soit cette constatation nous permet de penser que les affections postérieures seront moins sensibles au trai-

tement que les antérieures. Nous verrons que la clinique confirme cette manière de voir.

Enfin il convient de noter que les tests étaient négatifs au bout des trois heures fatidiques.

Tels sont les enseignements apportés par la technique de l'injection sous-conjonctivale expérimentale.

b) Instillation dans le sac conjonctival.

Les effets de ce mode d'introduction ont été étudiés chez le lapin anesthésié par une injection intra-veineuse d'amytal. On a ensuite instillé dans le sac conjonctival une solution de pénicilline au taux de 20.000 U par centimètre cube, solution versée en excès, les paupières étant ensuite maintenues fermées par une pince pour empêcher que le liquide ne s'écoule. L'œil a ensuite été irrigué avec une solution saline une demi-heure, une heure et trois heures après l'instillation afin de retirer tout ce qui pouvait rester de solution de pénicilline. Après l'énucléation on a titré la teneur en pénicilline des différentes parties du globe.

Les résultats d'une façon générale sont semblables à ceux que l'on obtient par injection sous-conjonctivale :

La concentration de pénicilline dans la cornée, l'iris et le corps ciliaire réunis est très élevée. Bien que la teneur en pénicilline de la sclérotique après instillation soit inférieure à celle obtenue après administration sous-conjonctivale, elle est cependant de beaucoup supérieure à celle constatée après injection intra-veineuse.

Mais cette voie a permis de constater un fait remarquable nouveau dans la concentration du produit dans l'humeur aqueuse :

Le taux de la pénicilline est élevé à 3,32 U par centimètre cube en 30 minutes, ce qui est déjà un chiffre élevé vis-à-vis des autres (1,95 et 0,2 U) trouvés dans les expériences précédentes. Ce taux s'est *maintenu* sans grand changement pendant 60 à 90 minutes. Mais, fait tout à fait nouveau, à la fin de la 3e heure on a noté une *élévation* de la concentration à 14,2 U par centimètre cube. A ce moment l'humeur aqueuse avait une coloration ambrée rappelant celle de la solution de pénicilline utilisée pour l'expérience. Il semble donc que la perméabilité des membranes de l'œil vis-à-vis du produit d'expérience semble augmenter

brusquement après un certain temps de contact. Il aurait été intéressant de pousser plus loin l'étude de ce phénomène, mais les travaux consultés se bornent à le constater sans chercher à l'expliquer. Il fera sans doute l'objet de travaux ultérieurs plus détaillés.

c) Administration sous forme de nuages.

S'inspirant de l'expérience des sulfamides, on a pensé que l'administration sous forme de nuages, de suspensions ou de fines gouttelettes augmenterait la pénétration de la pénicilline dans les milieux oculaires. En fait, la pénétration de celle-ci a été légèrement réduite lorsque des aérosols de pénicilline ont été substitués à l'instillation de solution. Mais aucun auteur n'a encore expliqué cet affaiblissement de l'activité du bactériostatique : destruction de la pénicilline par modifications du *p*H ou autres facteurs encore inconnus ? La question, pour être résolue, demande de nouvelles recherches. La découverte de la formule chimique de ce corps rendrait sans doute de grands services dans l'étude de ce phénomène, comme elle permet d'espérer d'étendre, par des modifications chimiques appropriées, le domaine des indications de ce corps.

Signalons enfin que le cristallin a toujours donné des tests négatifs pour la pénicilline quelle qu'ait été la voie d'introduction. Cette « indifférence » absolue vis-à-vis de ce corps est peut-être due à l'existence de la capsule qui entoure la lentille de l'œil.

De toutes les voies employées nous pouvons donc conclure que l'application en instillation du sac conjonctival sous forme de bain prolongé de la cornée semble celle qui a donné la meilleure pénétration de la pénicilline et en particulier les plus hautes valeurs dans l'humeur aqueuse.

Ces diverses constatations rendaient possibles les essais cliniques qui les ont suivies et que nous exposerons en détail après avoir complété rapidement cette étude pharmacodynamique.

IV

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE APPLIQUÉE A L'ŒIL

A. — Pénétration.

Sans insister davantage sur les voies d'introduction que nous venons de voir d'une façon assez complète, disons tout de suite que tout le problème thérapeutique de l'emploi de la la pénicilline réside là. Comme nous verrons plus loin, ce corps remarquable, extrait d'un champignon, le *Penicillium notatum*, agit sur les micro-organismes par sa seule présence. Il suffira donc de maintenir au niveau du foyer pénicillo-sensible un taux suffisant de la substance pour avoir raison théoriquement de l'infection. La perméabilité de la plupart des tissus vis-à-vis de la pénicilline injectée par voie intra-veineuse est certainement le facteur principal de son activité thérapeutique. En faut-il des exemples ?

— Dans les pneumopathies, la pénicilline a des effets remarquables lorsque le germe en cause permet son emploi. On en trouve un taux de 8,91 U par gramme du bactériostatique pour le poumon.

— Dans les infections de surface où le produit fait encore merveille, la pénétration permet un taux de 6,06 U par gramme pour la peau, sans préjudice bien entendu de l'atteinte directe par les injections locales.

Bien plus, le taux de pénicilline dans le sang circulant est inférieur à beaucoup de concentrations d'organes. Cela incite à penser que certains tissus ont une absorption sélective pour la pénicilline, ce qui augmente encore les chances de succès du traitement.

Nous renvoyons à la première expérience de Struble et Below pour les autres taux.

Or, la 2e série d'expériences de ces mêmes auteurs nous enseigne que l'œil se trouve désavantagé dans son ensemble à ce point de vue. A part les organes para-oculaires, le globe se trouve dans la liste des exceptions qui confirment la règle : tissu nerveux, moelle osseuse.

Il est logique de penser que l'absence de vascularisation de la cornée, du vitré et du cristallin, entouré de plus par sa capsule, est la cause de l'absence de la pénicilline à leur niveau.

Heureusement, nous pouvons utiliser l'administration locale pour relever considérablement ces taux si bas, le cristallin toutefois restant réfractaire à cette mesure et aussi la partie postérieure du globe dans une certaine mesure.

Mais même dans ce dernier cas, il ne faut pas perdre de vue l'extraordinaire activité de certaines solutions de pénicilline, encore efficace à des dilutions de 1 pour 100 millions. Ainsi des quantités de 0,1 à 0,2 U, encore actives, ne sont cependant pas décelables par la méthode de Florey. En présence de tests négatifs il se peut donc que des quantités à effet encore bactériostatique soient néanmoins présentes dans les tissus et humeurs examinés.

On peut donc dire que la pénétration de la pénicilline dans les milieux oculaires est suffisante pour que des effets thérapeutiques soient envisagés, grâce à l'administration locale.

On pourra peut-être répondre à cette affirmation en disant que les expériences ont été faites sur le lapin et que la transposition des « résultats-lapin » à l'homme n'est peut être pas exacte, en faisant valoir l'exemple des sulfamides : on sait que la cornée est plus perméable à ces substances chez le lapin que chez l'homme et le chien. Il est normal de penser que la même différence doit exister pour la pénicilline.

A quoi tient cette différence ? On a invoqué, sans pouvoir l'établir nettement, la différence d'épaisseur de la cornée que rencontre la solution avant de gagner le reste de l'œil. Les travaux de Friede ont montré que la partie centrale de la cornée du lapin, du chien et de l'homme avait des épaisseurs respectives de 0 mm. 8, 0 mm. 9 et 0 mm. 9. De plus, la différence est encore plus grande à la périphérie, l'homme ayant la plus grande épaisseur.

Mais faisons remarquer la haute valeur des concentrations obtenues chez le lapin, après installation du sac conjonctival

surtout, et particulièrement au niveau de la chambre antérieure de l'œil. En admettant même que la pénétration chez l'homme soit de beaucoup inférieure à celle que l'on constate chez le lapin, laquantité de pénicilline qui atteint la cornée, la conjonctive, la sclérotique et l'humeur aqueuse doit être suffisante pour déterminer à ce niveau une thérapeutique efficace.

B. — **Destinée.**

Cette substance ne semble pas modifiée dans l'économie : les chercheurs d'Oxford, en plaçant pendant 3 heures la pénicilline en présence de sang et de divers tissus à la température de 37°, n'ont pas observé de diminution de son activité. Bien que des expériences particulières n'aient pas été faites pour l'œil, on peut admettre la même conclusion pour cet organe.

C. —**Élimination.**

On admet que la plus grande partie est éliminée par le rein ainsi qu'en témoigne le chiffre élevé de 17,38 U par gramme de l'organe. D'autres émonctoires, mais à un taux bien moindre, paraissent exister, en particulier la bile. Pour l'œil, l'étude des larmes a montré l'élimination d'une petite quantité de pénicilline à leur niveau chez l'homme (rien chez le lapin).

D. — **Mode d'action.**

Ainsi que les autres substances chimiques la pénicilline agit par sa *présence* au niveau des foyers traités. Celle-ci est réalisée grâce à sa *pénétration* qui entraîne une *concentration* suffisante laquelle semble conditionner uniquement son efficacité (le fait d'ailleurs n'est pas encore démontré). Tel est le mécanisme de son action qui joue facilement pour la partie antérieure de l'œil, moins pour la partie postérieure.

Vis-à-vis des germes pénicillo-sensibles son action est double :

1° Elle est *bactériostatique* et semble beaucoup plus marquée que celle des sulfamides ;

2° Elle est *bactériolytique* (ce qui n'existe pas pour les sulfamides) et explique la stérilisation rapide obtenue dans les foyers traités.

E. — **Toxicité**.

On sait qu'elle est pratiquement nulle pour l'organisme, ce qui est encore un facteur de plus en faveur de son efficacité.

Employé comme topique, nous avons vu que l'œil du lapin supportait sans altération le contact prolongé d'une solution atteignant une concentration de 20.000 U par centimètre cube. Chez l'homme, une solution contenant 10.000 U par centimètre cube ne provoque qu'une irritation légère.

L'injection sous-conjonctivale a déterminé une réaction d'irritation vive pour une dose totale de 5.000 U. Celle-ci a d'ailleurs été épisodique, rapidement atténuée en 24 heures. La dose maxima tolérée semble être 2.500 U en une fois.

Ces expériences confirment la remarquable tolérance de l'œil vis-à-vis de la substance.

Il convient de npter cependant des réactions allergiques déclenchées par l'administration de la pénicilline chez un malade. Nous les décrirons en détail dans les observations cliniques. Mais il ne semble pas que cette éventualité se reproduise souvent : il s'agissait là d'un cas remarquable par l'intensité des réactions et parce qu'il fut le seul enregistré dans toutes les observations dépouillées.

F. — **Pénicillo-résistance.**

L'expérience des sulfamides précédée de celle des arsenicaux doit guider le médecin dans l'emploi de la Pénicilline. La Pénicillo-résistance peut exister, comme pour les sulfamides, de deux façons :

1° On peut se trouver en présence d'un germe qui, bien que réputé pénicillo-sensible, soit pénicillo résistant néanmoins. Il s'agit là d'une éventualité imprévisible, d'une modalité de souches peut-être, qui échappe encore à nos moyens d'investigations actuels. L'exemple de l'auteur de la découverte de la Pénicilline lui-même est célèbre : atteint d'une pneumonie, au cours d'un premier traitement on constata la pénicillo-

résistance du germe en cause qui s'avéra heureusement sulfamido-sensible.

2° Il se peut qu'après un emploi prolongé de la substance on constate une multiplication des souches résistantes, comme c'est le cas pour les sulfamides. Cette recrudescence est d'ailleurs encore mal expliquée. S'agit-il d'un phénomène banal, les « résistants » se trouvant en progression naturelle en regard de leurs parents « sensibles » décimés par la substance, celle-ci agissant en somme comme un modificateur des proportions relatives des souches considérées. Ou bien au contraire le phénomène se complique-t-il de faits biologiques complexes que d'aucuns ont appelé « sélection naturelle » et qui permettent aux « sensibles », menacés dans leur lutte pour la vie, de fabriquer des souches nouvelles mieux armées pour la bagarre ? Celles-ci trouvent-elles enfin dans les contacts avec les *doses insuffisantes* un moyen propre à fortifier leur résistance naissante ? Il est probable que toutes ces raisons s'intriquent dans des proportions que nous ne pouvons pas connaître actuellement.

En tout cas on doit éviter de fournir des conditions favorables au développement de cette résistance, si elle doit exister, en employant des doses suffisantes. La grande activité de la pénicilline, son inocuité presque absolue jointe à son pouvoir de pénétration remarquable dans l'organisme ne seront pas sans faciliter grandement la chose. Le seul gros écueil semble actuellement le prix élevé du produit qui incite naturellement à l'économie comme elle en limite les applications, tout au moins dans notre pays. Mais c'est là un inconvénient provisoire que les progrès dans la technique de préparation ou la synthèse de la pénicilline, après découverte de sa formule chimique, doivent faire disparaître.

Faisons remarquer d'ailleurs que, en ce qui concerne l'ophtalmologie, les concentrations doivent toujours dépasser la dose limite d'action, tout au moins dans les affections de la chambre antérieure, ce qui libère automatiquement le praticien de la crainte d'être au-dessous des doses efficaces. De plus ces doses s'obtiennent avec une dépense relativement faible du produit.

V

ÉTUDE CLINIQUE

Les conclusions de cette étude expérimentale paraissaient très favorables à l'emploi de la pénicilline dans le domaine de la clinique humaine. Les résultats acquis après cette nouvelle expérience, encore à son début certes, semblent déjà confirmer les données expérimentales :

1° L'opposition des affections de la chambre antérieure et de la chambre postérieure paraît déjà nettement marquée ;

2° Dans les affections externes l'œil bénéficie au maximum des instillations du sac conjonctival.

A. — Affections de la chambre antérieure.

a) Conjonctivite.

Nous rapportons quelques observations de Struble et Bellows.

1° Dans un cas *chronique* avec blépharite granulaire, les cultures de prélèvement demeurant steriles, ils firent un traitement par instillation d'une solution titrant 200 U par centimètre cube : en 24 heures la conjonctivite était guérie, par contre la blépharite n'était pas influencée.

Les observations concernant les *conjonctivites aiguës* sont plus nombreuses et aussi favorables ;

2° Dans un cas aigu, les cultures avaient donné du staphylocoque blanc hémolytique et un diplocoque Gram négatif. Des instillations d'une solution de pénicilline à 500 U par centimètre cube amenèrent la guérison clinique en 48 heures,

alors que l'autre œil, servant de témoin et traité au sulfate de zinc à 0,25 % n'a été guéri qu'en 72 heures ;

3° Un cas où il s'agissait de conjonctivite hypertrophique suppurée sans adénopathie, ayant donné deux cultures négatives, la troisième ayant montré du staphylocoque blanc non hémolytique, fut traité par instillation d'une solution contenant d'abord 200 U par centimètre cube et plus tard 500 U. L'œil droit, premier atteint, ne fut cliniquement guéri qu'au bout de 10 jours de traitement, l'œil gauche par contre guérit en 3 jours avec la solution à 500 U par centimètre cube.

Une conjonctivite suppurée aiguë donnant quelques germes non identifiés fut traitée et guérie en 24 heures par des instillations d'une solution à 200 U ;

5° Une autre où l'agent déterminant se révéla être le streptocoque viridans fut traitée avec la solution à 500 U au centimètre cube. Une grosse amélioration se produisit en 24 heures. La guérison fut obtenue en 48 heures d'un côté, 36 heures de l'autre ;

6° Un cas où l'on ne trouve pas de germe fut guérie en 48 heures ;

7° Un autre, stérile également, est guéri encore plus rapidement en 24 heures.

Dans quelques cas des solutions titrant 2.500 U par centimètre cube, furent utilisées, sans doute, en raison de leur aspect clinique plus alarmant ;

8° L'amélioration a été obtenue en 24 heures, la guérison en 48 heures pour une conjonctivite aiguë récente ;

9° Un autre cas où la culture a donné du staphylocoque hémolytique blanc, l'amélioration est survenue en 24 heures, la guérison en 48 heures ;

10° Même résultat enfin, dans un dernier cas de conjonctivite avec cultures et frottis négatifs.

Une telle lecture se passe de tout commentaire.

b) Blépharite.

A côté du cas ne semblant pas avoir été influencé par des instillations d'une solution à 200 U par centimètre cube rap-

porté ci-dessus, les mêmes auteurs font mention d'un cas chronique où le traitement fut plus efficace. La culture avait donné du staphylocoque blanc et des diphtéroïdes. Avec la solution à 500 U par centimètre cube, on observa une amélioration en 12 heures. Poursuivi 3 semaines, le traitement amena une amélioration plus grande encore des troubles objectifs subjectifs.

c) Episclérite.

Une épisclérite aiguë unilatérale a disparu en 24 heures à la suite d'instillations de pénicilline concentrée à 2.500 U par centimètre cube.

d) Ulcère cornéen.

Enfin, un ulcère marginal aigu de la cornée, avec staphylocoque blanc non hémolytique, traité par une concentration de 200 U par centimètre cube, a été guéri en 12 heures. Les auteurs signalent toutefois que des ulcères antérieurs analogues avaient disparus spontanément en 12 à 24 heures.

e) Ophtalmie du nouveau-né.

Elle a été traitée par la pénicilline administrée par voie veineuse et intramusculaire. Sievers, Knott et Soloway en rapportent 8 observations détaillées.

1° *Nature des germes en cause.* — Dans 5 cas, le germe en cause était un diplocoque Gram-négatif intra-cellulaire présent dans les frottis et donnant toutes les réactions du gonocoque dans les cultures.

Dans 2 cas les diplocoques Gram-négatifs intra-cellulaires dans les frottis, les colonies de culture n'ont pas donné de nouvelles souches au repiquage.

Dans un cas enfin, on n'a pu déterminer l'agent étiologique, bien que l'aspect clinique ait été celui de l'ophtalmie typique du nouveau-né.

2° *Conditions et résultats généraux.* — Le traitement a consisté en injections intramusculaires à doses totales variant entre 60.000 et 330.000 U selon les cas.

Six fois sur huit, une réponse clinique a été obtenue en

24 heures sous forme d'une disparition de l'inflammation aiguë. Dans ces 6 cas, la guérison clinique a été obtenue en trois à six jours, avec disparition de l'écoulement purulent, de l'injection cornéenne et du chémosis. Dans aucun cas n'est apparue une complication cornéenne.

Dans certains cas, des diplocoques Gram-négatifs extra-cellulaires ont été trouvés dans les prélèvements faits à différents intervalles, bien que les cultures soient demeurées négatives et que l'œil ait été à ce moment cliniquement normal. Aucun nouveau traitement n'a cependant été entrepris. Ces malades sont restés seulement en observation jusqu'à ce que 3 frottis et cultures consécutifs soient restés négatifs.

Dans un cas, les signes cliniques n'ayant pas disparu, on a poursuivi le traitement malgré la négativité des examens de laboratoire. On vit en effet, par la suite, deux cultures devenir positives après 3 examens négatifs.

Deux fois sur huit, après une amélioration au cours du traitement et tout de suite après lui, l'évolution ultérieure ne s'est pas faite comme dans les autres car vers la guérison totale, mais de nouveaux signes d'inflammation aiguë sont apparus. De nouvelles cures ont donné chaque fois la même amélioration immédiate et transitoire, suivie de récidive dans un cas. Dans le second, les doses initiales avaient été très élevées et l'on n'a pas jugé opportun de renouveler le traitement qui n'aurait vraisemblablement eu aucune action.

3° *Doses employées.* — Si l'on détaille ces observations on trouve :

1er cas : l'infection remontait à 47 jours, la dose totale de pénicilline a été de 60.000 U. l'amélioration a débuté au bout de 24 heures ; la guérison clinique a été obtenue en 3 jours, la guérison bactériologique en 9 heures, le résultat définitif étant satisfaisant. Il s'agissait d'une ophtalmie gonococcique ;

2e cas : ophtalmie gonococcique remontant à 20 jours. Echec de 330.000 U de pénicilline ;

3e cas : malade atteint d'ophtalmie blennorragique remontant à 2 jours : 120.000 U ont donné une amélioration en 9 heures, la guérison clinique en 6 jours, bactériologique en 7 heures ;

4e cas : ophtalmie « grippale » améliorée en 9 heures, guérie

cliniquement en 4 jours, bactériologiquement en 6 heures avec une dose totale de 180.000 U ;

5e cas : autre cas gonococcique, remontant à 2 jours, qui fut améliorée en 9 heures, guérie cliniquement en 5 jours, bactériologiquement en 8 heures par une dose totale de 180.000 U ;

6e cas : dans ce cas, l'agent microbien n'a pas été déterminé. Il remontait à 8 jours et fut guéri en 8 jours par la même dose totale ;

7e cas : ophtalmie non blennorragique (?) guérie après une dose plus forte de 240.000 U de pénicilline ;

8e cas : ophtalmie d'étiologie non déterminée qui ne répondit pas au traitement malgré la très forte dose de 240.000 U ;

4° *Réponse bactériologique au traitement.* — Elle mérite d'être étudiée. A ce point de vue, la technique des auteurs a été la suivante :

Sans compter les frottis et cultures effectués avant d'entreprendre le traitement, ils en firent systématiquement au moment de la 3e injection de pénicilline (elles varièrent entre 6 à 12 injections au total) puis à intervalles réguliers jusqu'à ce que la guérison bactériologique ait été établie.

Dans 6 cas les diplocoques Gram-négatifs intracellulaires avaient disparu des prélèvements faits au moment de la 3e injection ; les organismes extra-cellulaires existaient encore à ce moment dans 3 cas.

Dans les 2 autres cas, les cultures étaient encore positives à ce moment.

Des cas qui ont répondu à la pénicilline, un seul a montré une culture positive après la 3e injection.

Il convient donc de souligner cette précocité de la stérilisation des milieux infectés, ce qui montre une fois de plus la remarquable propriété bactériolytique du produit, *in vitro* (qui l'attira à l'attention de Fleming) comme *in vivo*.

5° *Réaction à la pénicilline.* — Enfin, signalons un cas particulier de réaction à la pénicilline rapporté par ces mêmes auteurs :

Quatre jours après la seconde série d'injections, une éruption papuleuse généralisée est apparue, puis s'est progressivement estompée. A la suite de la troisième injection d'une

3e cure, le petit malade a présenté une éruption de vésicules qui avait disparu en 10 heures bien que le traitement ait été continué. Le jour qui suivit la fin de cette 3e série vit l'apparition d'une éruption urticarienne généralisée au tronc et au crâne. Bien que l'on n'ait plus donné alors de nouvelles doses de pénicilline, l'enfant a continué à présenter des manifestations allergiques sous forme d'éruptions cutanées vésiculaires, urticariennes et pustuleuses.

B. — Affections de la chambre postérieure.

Les effets des injections intraveineuses et intramusculaires de penicilline dans le traitement des lésions des formations profondes de l'œil ont été moins satisfaisants que ceux obtenus par l'application locale dans les lésions de la chambre antérieure.

Nous avons relevé 3 observations de Struble et Bellows, caractéristiques à ce sujet.

Dans 2 cas, il s'agissait d'une choroïdite exsudative chronique. Dans le premier, il s'agissait d'une lésion unique à la périphérique, en direction supéro-temporale, dans le voisinage d'une ancienne lésion de choriorétinite cicatrisée. Le second consistait en un large placard confluent de choroïdite profonde dans la partie inférieure du fond d'œil. Des opacifications du vitré existaient dans l'un comme dans l'autre cas.

Dans les 2 cas, les tuberculino-réactions avaient été négatives, la syphilis et les infections locales avait pu être écartées.

Le traitement a consisté en goutte-à-goutte intraveineux continu de 100.000 U de pénicilline pendant 72 heures, suivi d'injections intramusculaires à la dose quotidienne de 100.000 U pendant 2 jours de suite. Ces 100.000 U ont été dissoutes dans 20 cm³ de la solution chlorurée isotonique, de sorte que chaque centimètre cube de la solution contenait 5.000 U. Ces injections ont été pratiquées toutes les 3 heures de nuit comme de jour. A la fin de ce traitement de 72 heures, aucune amélioration clinique n'avait été obtenue.

Une solution de pénicilline d'une concentration de 500 U par centimètre cube a été alors instillée toutes les 3 heures de nuit comme de jour pendant 3 jours. A ce moment, on n'a trouvé aucune modification du fond d'œil, des opacifications du vitré et de l'acuité visuelle.

Dans un 3e cas, il s'agissait d'une irido-cyclite subaiguë bilatérale avec œdème unilatéral de la macula à l'œil gauche. Il s'agissait vraisemblablement d'une infection gonococcique récente et déjà 2 fois récidivante après une 3e cure de sulfathiazol et un traitement insuffisant à la pénicilline.

Au moment de la complication oculaire, l'écoulement urétral avait cessé et l'examen du liquide prostatique était négatif. Tous les foyers d'infection avaient été éliminés. L'état oculaire s'était aggravé malgré l'atropine et les compresses chaudes, ainsi que la pyrétothérapie.

Avant l'administration intraveineuse et intramusculaire de pénicilline, l'acuité visuelle était, à droite de 20/20, à gauche de 20/70.

Après un traitement poursuivi pendant 3 jours, elle s'était améliorée à 20/30 à gauche. Les opacifications du vitré avaient diparu. Huit jours plus tard, elle s'abaissait de nouveau à 20/50 tandis que les floculations réapparaissaient dans le vitré des 2 côtés. Notons que l'atropine avait été donnée pendant tout le traitement.

L'amélioration n'a vraiment été obtenue qu'après deux séances de pyrétothérapie, associées à la pénicilline intra-veineuse (100.000 U en quelques heures). Le lendemain de la première séance, l'acuité visuelle s'était améliorée à 20/20 à gauche pour demeurer ensuite à 20/15, tandis que l'œdème rétinien disparaissait.

Il semble donc que les résultats de l'expérimentation se confirment par la clinique : dans les affections de la chambre postérieure, la pénicillothérapie risque d'échouer même à doses massives, la concentration locale étant sans doute insuffisante pour obtenir les résultats remarquables que l'on constate ailleurs. D'où l'intérêt d'y adjoindre d'autres traitements dont la conjugaison paraît en augmenter les effets.

Quoi qu'il en soit, tout ce qui a été dit reste malgré tout provisoire, cet exposé, nous l'avons dit, faisant seulement une mise au point de la question telle qu'elle se présente à ce jour. Le nombre d'expériences cliniques est encore trop peu important, tout au moins dans la littérature, pour en tirer des conclusions générales étendues en thérapeutique humaine. Il faudra encore en réaliser d'autres nombreuses pour arriver à un résultat vraiment définitif.

Nous limiterons donc volontairement les conclusions de cet

exposé à celles qui nous paraissent dès maintenant s'imposer malgré le petit nombre d'observations : il ne fait pas de doute que l'installation conjonctivale, par exemple, est et restera la technique par excellence de l'emploi de la pénicilline dans les affections externes de l'œil.

VI

CONCLUSIONS

I. — L'administration intraveineuse et intramusculaire de pénicilline amène au niveau des différents tissus et liquides de l'organisme des concentrations très variables de ce bactériostatique. Dans les formations oculaires, on ne trouve que de faibles traces de la pénicilline injectée ; dans certains cas celle-ci est même complètement absente.

II. — Par contre, l'instillation dans le sac conjonctival, ou l'injection sous-conjonctivale d'une solution de pénicilline à forte concentration, paraissent bien tolérées, et amènent au niveau de la chambre antérieure un taux de pénicilline suffisant pour assurer une action bactériostatique.

III. — Ces faits expérimentaux ont reçu leur sanction clinique. De bons résultats thérapeutiques sont en effet obtenus dans le traitement des affections de la chambre antérieure, par les instillations du sac conjonctival ; l'ophtalmie du nouveau-né, traduction d'une gonococcie généralisée, répond davantage aux injections intramusculaires.

IV. — Dans les atteintes de la chambre postérieure au contraire, la pénicillinothérapie locale ou générale échoue le plus souvent.

Vu : le Président de la thèse,
H. BÉNARD.

Vu : le Doyen,
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

VII

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

Abraham (E. P.), Chain (E.), Fletcher (C. M.), Gardner (A. D.), Heatley (N. G.), Jennings (M. A.) et Florey (H. W.). — Further Observations on Penicillin. *Lancet*, II, p. 177. 1941.

Bellows (J. G.). — Chemotherapy in Ophthalmology. *Arch. Ophth.*, XXIX, p. 888, juin 1943.

Bellows (J. G.) et Gutmann (M.). — Application of Wetting Agents in Ophtalmology with Reference to Sulfonamide Compounds. *Arch. Ophth.*, XXX, p. 352, sept. 1943.

Bloomfield (A. L.), Lowell (A.), Rantz et Kirby (M. M.). — The Clinical use of Penicillin. *J. of the American Association*, X, 4 mars 1944.

Chin (H.) et Bellows (J. G.). — Corneal Penetration of Sulfanilamide and some of its Derivatives. *Arch. Ophth.*, XXVII, p. 34, juill. 1942.

Dawson (M. H.) et Hobby (G. L.). — The Clinical use of Penicillin : Observations in one hundred cases. *J. of the American Association*, 4 mars 1944.

Friede (R.). — Vergleichende Studien zur Grösse der tierischen und menschlichen Hornhaut mit besonderer Berücksischtigung der menschlichen Megalcornea. *Arch. für Opht.*, p. 1, 1934.

Griffey (W. P.). — Penicillin in the Treatment of Gonorrheal Conjunctivitis. *Arch. Ophth.*, XXXI, p. 162, fév. 1944.

Herrel (W. E.). — Gramicidin and Penicillin. *Surg. Clin. North America*, XXIII, p. 1163, 1943.

Keefer (C. S.) et Rammelkampf (C. H.). — Excretion ; Absorption and Distribution of Penicillin. *J. Clin. Investigation*, XXII, p. 425, 1943.

ROBSON (J. M.) et SCOTT (G. I.). — Local Chemotherapy in Experimental Lesions of the Eye. *Lancet*, I, p. 100, 1943.

VON SALLMANN (L.). — Penicillin and Sulfadiazine in the Treatment of Experimental Intraocular Infection with Pneumococcus. *Arch. Ophth.*, XXX, p. 426, oct. 1943.

— Penicillin and Sulfadiazine in the Treatment of Experimental Intraocular Infection with Staphylococcus Aureus and Clostridini Welchi. *Arch. Ophth.*, XXXI, janv. 1944.

VON SALLMANN (L.) et MEYER (K.). — Penetration of Penicillin into the Eye. *Arch. Ophth.*, XXXI, p. 1, janv. 1944.

SIEVERS (J. J.), KNOTT (L. W.) et SOLOWAY (H. W.). — Penicillin in the Treatment of Ophtalmia neonatorum. *J. of the American Association*, 8 juill. 1944.

STRUBLE (G. S.) et BELLOWS (J. G.). — Studies on the Distribution of Penicillin in the Eye and its Clinical Application. *J. of the American Association*, 8 juill. 1944.

WALLACE (E.), HERRELL, DONALD (R.) et NICHOLS. — Penicillin : Its usefulness limitations, diffusion and detection with 150 analysis in which it was employed. *J. of the American Association*, 4 mars 1944.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

I. Introduction 7

II. — Les travaux effectués 10

III. — Etude expérimentale 12

A) Concentration dans les divers tissus et organes 12

B) Concentration dans l'œil de la pénicilline administrée à dose massive unique 13

C) Pénétration dans l'œil de doses cliniques administrées par voie parentérale 15

D) Concentration dans l'œil après administration locale 15

a) Injection sous-conjonctivale 16

b) Installation dans le sac conjonctival 18

c) Administration sous forme de nuages 19

IV. — Etude pharmacodynamide appliquée à l'œil 20

V. — Etude clinique 25

A) Affections de la chambre antérieure, conjonctives, ulcères de la cornée ophtalmie du nouveau-né 25

B) Affections de la chambre postérieure 30

VI. — CONCLUSIONS 33

VII. — RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES 34

245. — Imp. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris (N° 31 0939). — 5-46